

Migren patogenezinde oksidatif strese duyarlı TRP kanallarının rolleri

Role of oxidative stress sensitive TRP channels in pathogenesis of migraine

Öz

Günümüzde ülkemiz nüfusunun yaklaşık %17'sini etkileyen ve halk arasında yaygınlığı gittikçe artan bir hastalık olan migren tek taraflı baş ağrısı ile karakterizedir. Vücudumuzda fizyolojik şartlarda üretilen oksidan ajanlar ile antioksidan moleküller arasındaki dengenin oksidan ajanlar lehine kayması oksidatif stres durumu olarak ifade edilmektedir ve son yıllarda gerek çevre şartları ve gerekse elektromanyetik alanların artması ile bireylerde oksidatif düzeyleri önemli ölçülerde artmaktadır. Sayısı hızla artan çalışmalarla oksidatif stresin migren patofizyolojisinde de temel rol oynayabileceği iddialı bir şekilde bildirilmiştir. İyon kanalları, hücre membranına gömülü ve hücre canlılığı için gerekli temel moleküllerin alış verişinde görev alan protein yapılarıdır. Oksidatif ajanlar TRP iyon kanallarını uyarabilmekte ve aktivasyon sonucu migren tetikleyicisi nöropeptidlerin salınımıyla ataklar gelişebilmektedir. Bu nedenle bu derlemede oksidatif stresle aktive olabilen TRP iyon kanallarının migren patogenezinde etkinliği vurgulanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Migren, oksidatif stres, TRP kanalları, kalsiyum iyonu (Ca²⁺)

Abstract

Migraine a disease, which effects about 17 per cent our country population and spread increasingly among public, characterized with hemicranial head pain. Oxidative stress status, between antioxidant molecules and oxidant agents balance shift to oxidant agents which both produced physiological conditions in our body. Recent years, rapidly growing ambitious studies have been reported that oxidative stress play a basic role also pathophysiology of migraine. Ion channels, built by proteins are embedded in cell membrane and responsible for exchange essential molecules that require for cell viability. Oxidative agents can stimulate TRP ion channels and migraine attacks can occur by releasing migraine trigger neuropeptides result of channel activation. So in this review emphasized that effectiveness of oxidative stress sensitive TRP channels on pathogenesis of migraine.

Keywords: Migraine, oxidative stress, TRP channels, calcium ion (Ca²⁺)

Ahmi Öz
Abdülhadi Cihangir Uğuz

Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Biyofizik AD,
Isparta.

Yazışma Adresi:
Arş. Gör. Ahmi Öz
Adres: Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Biyofizik AD, Isparta.
Telefon: 0246 211 36 55
Fax: 0246 237 11 65
E-mail: ahmioz@sdu.edu.tr

Giriş

Migren, ataklar halinde seyreden, genelde hemikraniyal ağrıyla karakterize edilen nörolojik bir hastalıktır (1). Türkiye'de bir yıllık migren prevalansı %16,4 olarak bulunmuştur (2). Migren hastalarında; açlık, gürültü, uyku düzensizliği, yorgunluk, motorlu araçlarla seyahat, kokular, hava durumu, stresör faktörler, fiziksel efor, ışık, güneş, soğuk, gözlerde yorulma, kalabalık, ağlama, sigara içme, yüksek kan basıncı ve menstruasyon atakları tetikleyici etkenler arasında sayılmaktadır (3, 4). Hakkında yapılan çok araştırma olmasına rağmen patogenezinin net olarak ortaya koyulmasındaki güçlükler, hastalığın bir tek mekanizmadan değil, bilakis atakları birden fazla başlatıcı sebebin olabileceğini akla getirmektedir.

Oksidatif stres; hidroksil radikali (OH⁻), süperoksit radikali (O₂⁻) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi Reaktif Oksijen Türlerinin (ROT) hücrelerde ve organik moleküller üzerinde yaptığı tahribat olarak ifade edilmiştir (5, 6). Başlı başına mikro düzeyde hücresel ve makro düzeyde organizmalara zararlı olan bu olgu son yıllarda sıklıkla birçok hastalıkla ilişkilendirilir hale gelmiştir.

Hemen hemen her fizyolojik olayda görev alan kalsiyum iyonu (Ca²⁺) geçici olarak meydana gelen Ca²⁺ sinyalleri vasıtasıyla hücresel fonksiyonlarını yerine getirir. Ca²⁺ sinyali de iyon kanalları vasıtasıyla hücre içerisine giriş-çıkış yapan Ca²⁺ iyonları ya da hücre içi depolardan Ca²⁺ salınması sayesinde gerçekleştirilir (7).

Transient Receptor Potential (TRP) kanalları ise, ilk olarak Drosophila cinsi meyve sineklerinin fotoreseptör hücrelerinde varlığı tespit edilen, ağırlıklı olarak Ca²⁺ geçirgen transmembran iyon kanallarıdır (8). Hücre dışı konsantrasyonu, içine oranla yaklaşık 20.000 kat daha fazla oranda Ca²⁺ ihtiva ettiği göz önüne alınırsa, sitozoldeki Ca²⁺ konsantrasyonunun değişimine bağlı olarak açılıp kapanan (store-operated) bu kanallardan iyon geçişinin hücrenin hayatsal fonksiyonlarını yerine getirmede büyük önem arz eder. TRP iyon kanal üst ailesi insanlarda, kendi içerisinde spesifik bağlanma bölgelerine göre toplamda 28 alt tip ihtiva eden, altı alt aileye ayrılır. Bunlar; Ankyrin (TRPA), Vanilloid (TRPV), Canonic (TRPC), Melastatin (TRPM), Polycystin (TRPP), Mucolipin (TRPML)'dir. Her bir alt ailenin spesifik tanımlayıcı bölgelerine göre belirlenmiş alt birimlere ayrılır. TRPA alt ailesinin bir, TRPV alt ailesinin altı, TRPC alt ailesinin yedi, TRPM alt ailesinin sekiz, TRPP alt ailesinin üç ve TRPML alt ailesinin şimdiye kadar keşfedilen üç alt birimi mevcuttur (9). Son yıllarda

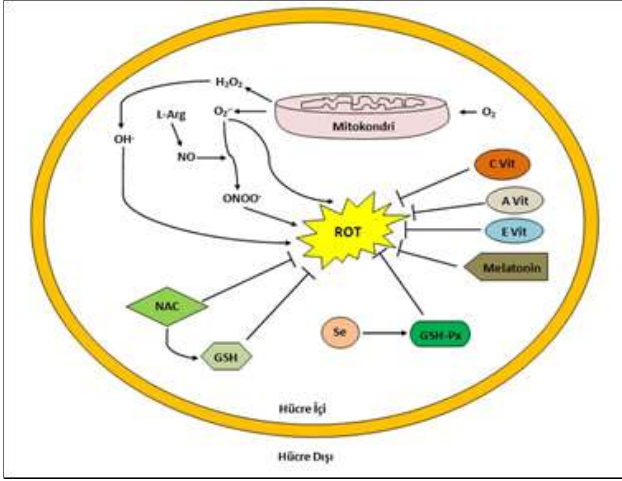
yapılan çalışmalarla TRP iyon kanallarının; apoptozis (10), kanser (11), diyabet (12) gibi hastalıkların yanı sıra; Alzheimer hastalığı (13) gibi nörolojik rahatsızlıklarla bağlantısı olabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde ağrı ve migrenle ilişkisini araştıran çalışmalara da literatürde rastlanmaktadır (14-15).

TRP kanallarından bazı alt tiplerin oksidatif ve nitrosatif strese duyarlı olduğu (Tablo) da göz önünde bulundurulursa, migren gibi patogenezi netliğe kavuşturulamamış hastalıkların anlaşılmasına yeni bir bakış açısı olabileceğinden, bu derlemede migrende oksidatif strese duyarlı TRP kanallarının rolleri tartışılması amaçlanmıştır.

Oksidatif Stres ve Migren

Oksidatif stres, son yıllarda birçok hastalıkla beraber kullanılmaya başlanan bir terim haline gelmiştir. Geçtiğimiz on yıla ait migren ve oksidatif stres ilişkisinin araştırıldığı çok sayıda yayına rastlanır. Yapılan çalışmalar, migrenli hastaların ataklarından önce ve takip eden günlerde oksidatif stres parametrelerinin artış gösterdiğini bildirmektedir (16-18).

Oksidatif strese karşı koyabilen ajanlar, antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. ROT'un yaptığı tahribata karşı; detoksifiye edici etkileriyle katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimler, E, C vitaminleri ve melatonin iyi bilinen başlıca antioksidanlardır. Bunların dışında bitkilerde bulunan; flavonoidler, karotenoidler ile zayıf bir antioksidan olan A vitamini ve bazı eser elementler de antioksidanlar arasında sayılır (Şekil 1) (19-21).



Şekil 1. Hücre içerisinde çeşitli antioksidan maddelerin reaktif oksijen türleri üzerine etkileri. Solunumla alınan moleküler oksijen mitokondri vasıtasıyla H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ e dönüştürülür. H_2O_2 en potent radikal olan OH⁻ iyonuna kolay dönüşebilir. L-Arjinin aminoasitinden türetilen nitrik oksit (NO) ile $O_2^{\cdot-}$ reaksiyona girerek ONOO⁻ bileşiği oluşur. Bütün bu ROS'a karşı dengeyi, başlıca enzimatik antioksidanlardan GSH-Px, CAT, SOD üstlenirken, melatonin, vitaminler, NAC gibi aminoasit türevleri, GSH gibi peptidler ve antioksidan enzim yapısına katılan Se gibi elementler sağlamaya çalışır.

Migren rahatsızlığı yaşayan hastalardan alınan kan numuneleri; serum Oxidative Stress Index (OSI), Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) analiz sonuçları kontrol grubuna kıyaslandığında, oksidatif/antioksidatif dengenin oksidatif yönde kaydığını gösteren birden çok çalışma sonucuna rastlanır (22-24). Bir çalışmada aurasız migrenli hastalarda (n=75, 55 bayan, 20 erkek) serum TOS seviyeleri sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek bulunurken, TAS seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Dolayısıyla hasta grubunda oksidatif stres indeksi sağlıklı gruba göre daha yüksek çıktığı sonucuna varılmıştır (22). Oksidatif stres indikatörlerinden malondialdehid (MDA) seviyelerinin araştırıldığı başka bir çalışmada (n=56, 46 bayan, 10 erkek) aurasız gruba göre auralı olan grupta MDA seviyelerinin daha fazla olduğu bulunmuştur (16).

Oksidatif ve nitrosatif stres parametrelerinin beraber araştırıldığı bir çalışmada da (n=36, 22 aurasız, 14 auralı); atak sırasında platelet MDA, nitrat ve nitrit seviyelerinin kontrole göre arttığı, atak olmadığı dönemlerde ise gruplar arası farkın bulunmadığı belirtilmiştir (17). Benzer bir çalışmada (n=59, 22 auralı, 37 aurasız) plazma

asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ve NO seviyelerine bakılmış, atak esnasında bu iki parametrenin de kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma ile oksidatif stresle ilişkisi olduğu bilinen ADMA'nın ve nitrosatif stres faktörlerinin migrende etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (25).

Antioksidan enzim aktivitelerinin migren hastası çocuklarda araştırıldığı bir çalışmada da (n=47) ağrısız dönemde alınan kan numunelerinde eritrosit içi GSH-Px, CAT, SOD aktiviteleri analiz edilmiş. Sağlıklı kontrollerine kıyaslandığında, SOD enzim aktivitesinde anlamlı düzeyde fark bulunmazken, CAT ve GSH-Px aktivitelerinin daha az olduğu bildirilmiştir (26). Bu çalışmalarda; migrenli hastaların gerek atak esnasında gerek atak harici periyotta oksidatif stres parametrelerinin yükseldiği ve migren patofizyolojisinde bu faktörün rol oynayabileceği, tedavide de hedef seçilebileceği vurgulanmıştır.

Karışık antioksidan tedavisinin uygulandığı bir çalışmada; \square -blokörler, antidepressanlar, antikonvulsanlar ve hidrokşi triptamin (5-HT) reseptör agonistleri ile sonuç alınamamış toplamda 12 auralı ve aurasız migrenli hastadan, araştırmaya başlamadan önce Migraine Disability Assessment (MIDAS) anketi yapılmış ve değerler araştırmadan sonra tekrar yapılan aynı anketle karşılaştırılmış. Hastalar 3 ay boyunca günlük her biri 120 mg olan 10 kapsül; içeriği çam kabuğu ekstraktı, 60 mg C vitamini ve 30 IU E vitamini karışımı olan antioksidan formülünü kullanmış. Süre sonunda, okulda, iş yerinde, sosyal ve ferdi yaşantısında migrenin etkilerini değerlendiren MIDAS anketini yeniden doldurmuşlar, böylece 3 aylık tedavi periyodunu değerlendiren veriler elde edilmiş. Katılımcıların ortalama ağırlı geçirdiği gün, 44,4'ten 26'ya, MIDAS anketine göre ağrı şiddetine verdikleri puan ise tedavi öncesi dönemde 10 üzerinden 7,5 iken, antioksidan karışımı tedavisinden sonra 5,5'e düştüğü belirtilmiştir (27). Katılımcı hasta sayısının az olması çalışmanın güvenilirliğini etkilese de diğer yayınların işaret ettikleri tedavi yönteminin küçük de olsa bir adımı olmasından dolayı önemlidir. Bu literatürde, migren şiddeti ve ağrı sürelerinin antioksidan tedavisi ile azaltılabileceğini gösteren, bilinen ilk yayındır.

Oksidatif Stres ve TRP Kanalları

TRP kanallarının keşfinden bu yana, hücre fonksiyonlarına ilişkin görevleri ve bazı hastalıklarla bağlantılarının anlaşılmasından dolayı birçok araştırmacının çalışma

alanı haline gelmiştir. Oksidatif strese olan bağlarının keşfedilmesi de araştırmaların seyrinde önemli yer tutmuştur (28). Aktivasyonları hücre içinden veya dışından tetiklenebilen TRP kanalları, redoks durum değişmelerine duyarlıdır. Kanal yapısındaki sistein kalıntılarının; oksidasyon, elektrofilik reaksiyon ve sülfidrilin S-nitrozilasyonu ile modifikasyonu redoks durum değişikliğine karşı cevabı sağlar. Böylece kanal aktive/inaktive olur (29). Oksidatif strese duyarlı TRP kanalları Tablo'da gösterilmiştir. Alt tipleri dizi bakımından birbirine benzemesiyle beraber, hepsinin değil de kritik öneme sahip olan nöronal dokularda daha fazla ekspresyona sahip olanlarının bu özelliği daha fazla dikkat çekmektedir (30, 31).

Tablo. Oksidatif strese duyarlı TRP katyon kanal alt tiplerini, kanalları aktive eden oksidatif stres parametreleri.

TRP Kanal alt ailesi	Kanal alt tipi	Oksidatif stres parametresi	Duyarlılık	Referans
A	TRPA1	H ₂ O ₂ , NO ₂ , Peroksinitrit (ONOO ⁻), Hipoklorit (OCl ⁻)	Aktivasyon	Sawada ve ark. (2008), Andersson ve ark. (2008), Bessac ve ark. (2008), Takahashi ve ark. (2008), Miyamoto ve ark. (2009)
M	TRPM2	H ₂ O ₂	Aktivasyon	Hara ve ark. (2002), Wehage ve ark. (2002), Kolisek ve ark. (2005), Kühn ve ark. (2005), Nazıroğlu ve Lückhoff (2008)
V	TRPV1	NO	Aktivasyon	Yoshida ve ark. (2006), Miyamoto ve ark. (2009)

TRPA1

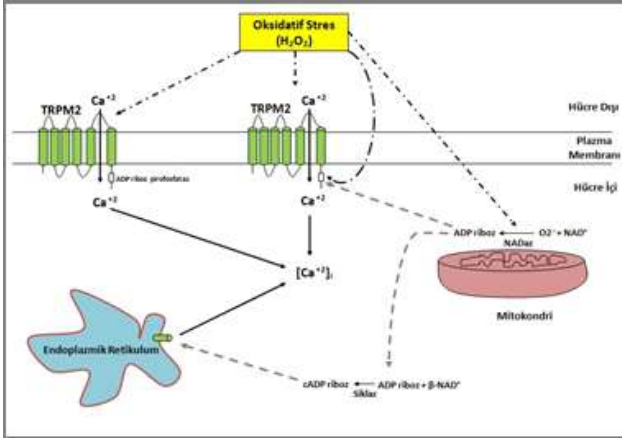
TRPA1 iyon kanalı önemini belirten çalışmalardan birisi Sawada ve ark. (2008), Dorsal Root Ganglion (DRG) ve Trpa1 geni transfekte Human Embryonic Kidney 293 (HEK 293) hücrelerinde yapılmış ve bu hücrelerin H₂O₂ ile uyarımı sonucu hücre içine Ca⁺² girişi olduğunu, bunun da sistein kalıntılarının modifikasyonu yoluyla düzenlendiğini öne sürmüşlerdir (32). Ayrıca NO donörü olan S-nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine (SNAP) uygulaması ile NO varlığında da transfekte HEK 293 hücrelerinde aktivasyon olabileceğini göstermişlerdir. Benzer olarak Andersson ve ark. (2008), Trpa1 geni

transfekte edilmiş Chinese Hamster Ovary (CHO) hücre serilerinde H₂O₂ uygulamasıyla aktivasyon sağlandığını fakat transfekte edilmemiş CHO hücrelerinde böyle bir durumun söz konusu olmadığını Patch-Clamp çalışmalarıyla izah etmişler. Ayrıca DRG hücrelerinde H₂O₂ ile başlatılan hücre içi Ca⁺² girişini, Ca⁺² sinyali analizleriyle göstermişlerdir. Trpa1^{-/-} farelerde DRG hücrelerinde, yabancı tipte kıyaslandığında, H₂O₂ uygulamasına kanalın tepkisiz olduğu bildirilmiştir (33). Bessac ve ark. (2008), yaptıkları çalışmayla, Trpa1 geni eksprese eden farelerin DRG hücrelerinde OCl⁻ ve H₂O₂ ile aktivasyon olduğunu, ancak bu genden yoksun olan (Trpa1^{-/-} double knock-out) farelerde böyle bir etki gözlenmediğini bildirmişlerdir (34). Takahashi ve ark. (2008) ve Miyamoto ve ark. (2009) da benzer şekilde TRPA1 kanalının H₂O₂ ve SNAP ile aktivasyonuna vurgu yapmışlardır (35, 36).

TRPM2

TRP kanal ailesi üyelerinden oksidatif strese ilişkisi en çok araştırılmış ve en iyi anlaşılmiş olanı TRPM2 katyon kanal alt tipidir. TRPM2'nin oksidatif strese aktivasyonu ve hücre içine Ca⁺² girişi olduğu elektrofizyoloji (Patch-Clamp) çalışmalarıyla gösterilmiştir (37-39). Hücre içine Ca⁺² girişi hücre içi faaliyetlerin yerine getirilmesi için büyük önem arz ederken, girişi sağlayan kanal fonksiyonlarında gelişen düzensizlikler de çeşitli anomalilere sebep olabilmektedir. TRPM2'nin aktivasyonu, hem H₂O₂'nin hücredeki ikincil mesajıcılardan ADP riboz üretimini teşvik etmesi ile hem de kanalın N-terminal kısmındaki ADP riboz pirofosfataz enzimini doğrudan uyarması sonucu gerçekleştiği bildirilmektedir (Şekil 2).

ADP riboz, TRPM2'nin ADP riboz pirofosfataz enzimi ihtiva eden C-terminal ucuna bağlanarak aktivasyonunu sağlar ve hücre içine Ca⁺² girişi olur (38-40). H₂O₂'yi yıkımlayan enzim olan CAT sayesinde TRP kanallarından hücre içine Ca⁺² girişinin düzenlenebileceği bildirilmiştir (42). Oksidatif strese TRPM2 aktivasyonu, dolaylı yoldan olduğu gibi Nazıroğlu ve Lückhoff (2008)'un bildirdiği gibi doğrudan da olabilmektedir. Oksidatif stresin, kanalın altıncı segmentinin C-terminal bölgesinde yerleşik ADP riboz pirofosfataz enzimini doğrudan aktive ederek kanalı açılmaya teşvik ettiği



Şekil 2. Hücre içersine Ca^{2+} girişi mitokondriyi depolarize eder ve reaktif oksijen ürünlerinin daha fazla üretilmesine sebep olur. ADP riboz üretimi teşvik edilir ve TRPM2'nin N-terminal ucuna bağlanan ADP riboz, kanalın bu bölgesinde yer alan ADP riboz pirofosfataz enzimi ile katalizlenerek kanal aktivasyonu sağlar. Hücreye Ca^{2+} girişi olur. Böylece hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu $[Ca^{2+}]_i$ artmış olur. Ayrıca kanal, H_2O_2 'nin doğrudan ADP riboz pirofosfataz enzimini uyarması ile de aktive olur.

gösterilmiştir (41). TRPM2'nin H_2O_2 ile aktivasyonu sonucu sitozole Ca^{2+} girişinin düzenlenmesinde bazı antioksidanların görev üstlendiği bulunmuştur. Selenyum (Se), melatonin, N-asetil sistein (NAC), E vitamini gibi maddeler antioksidan özellikleri sayesinde H_2O_2 aracılı TRPM2 aktivasyonu ile hücreye Ca^{2+} girişini düzenlediği ve hücreyi oksidan hasardan koruduğu bildirilmiştir (43-46).

TRPV1

TRPV1'in primer aktivatörleri olarak capsaisin (CAP), proton (H^+) ve yüksek sıcaklık ($>43^\circ C$) düzeyleri iyi bilinirken, Yoshida ve ark. (2006) çalışmasıyla SNAP ile de aktive olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca TRPV1'e uygulanan NO ile H^+ ve sıcaklığa olan duyarlılığının da artırılabilirliğinden söz edilmiştir (47). Miyamoto ve ark. (2009) çalışmasında da SNAP ile aktive edilen TRPV1 kanallarından hücre içine Ca^{2+} girişi Fura-2-AM boyası kullanılarak yapılan hücre içi Ca^{2+} sinyali analizlerinde gösterilmiştir (36).

Migren ve TRP Kanalları

TRP kanallarından bazıları ağrı ile ilişkilendirilmesine rağmen migren ve TRP kanalları üzerine yapılmış

yayınlar oldukça yenidir. Ağrı ile bağlantısı olduğu önceki çalışmalarla gösterilmiş olan TRPA1 ve TRPV1 kanallarının migren patogenezinde de yer alabileceği tartışılmaktadır. Evans ve ark. (2012) antimigren ilaçlardan sumatriptanın muhtemel etki mekanizmasının TRPV1 aracılı calcitonin gene related peptide (CGRP) salınımını engellemesiyle işlediğini ve tedavide TRPV1 kanalının hedef alınması gerektiğini önermişlerdir (48, 49). Benemei ve ark. (2013) benzer şekilde migrenin en önemli tetikleyicisi olan CGRP'nin salınımı olduğunu, TRPA1'in aktivasyonu ile CGRP salınımının arttığını ve buna bağlı olarak atak geliştiğini belirtmişlerdir. Tedavide TRPA1 antagonistlerinin önemli olduğuna vurgu yapmışlardır (50).

Sonuç

Serebrospinal sıvı (SSS) toplam antioksidan kapasite (TAK) analizleri yapılan bir çalışmada serum TAK düzeylerinde plazmaya göre farklılık olmadığı saptanmıştır. Ayrıca serum antioksidan düzeylerinin doğrudan SSS'yi etkilediği de belirtilmiştir (51).

Serumun SSS'yi etkilediği bilindiğine göre migrenli hastalarda oksidan düzeylerinin yüksekliği migren tetiklenmesinde bunun bir rolünün olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Oksidan seviyelerinin yüksekliği, etkisini aktivasyonu buna bağlı olduğu bilinen iyon kanallarıyla gösterdiği düşünülmektedir. Sonuç olarak; migrende iyon kanallarının etkisi ile CGRP gibi tetikleyici kabul edilen maddelerin salınımında kanalların rolü olduğu gibi oksidatif stresle aktive olabilen kanalların da migreni başlatıcı faktörlere aracılık ettiği düşünülmeli gerekir. Beyin dokusunda eksprese edilen TRPM2'nin, literatürde migrenle ilişkisinden söz edilen TRPA1 ve TRPV1 gibi kanallarla birlikte ele alınması ve üzerine araştırmalar yapılması bu hipotezi aydınlatıcı olacaktır. Biz bu derlememizde, migren patofizyolojisinde şimdiye kadar göz ardı edilmiş TRPM2 katyon kanallarının da muhtemel etkinliği olabileceğine vurgu yapmak ve gelecekteki çalışmalarda TRPM2 katyon kanallarına ağırlık verilmesinin çığır açıcı sonuçlar doğurabileceğini belirtmek istedik.

Kaynaklar

- Lippi G, Mattiuzzi C, Meschi T, Cervellin G, Borghi L. Homocysteine and migraine. A narrative review. *Clin Chim Acta* 2014 Jun 10;433C:5-11.
- Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012 Mar;13(2):147-57.
- Kutlu A, Yaluğ İ, Mulayim S, Temel Obuz Ö, Selekler M. Trigger Factors of Migraine. *Archives of Neuropsychiatry* 2010; 47: 58-63.
- Yaman M, Demirkıran MK, Oruç S. Migrende Baş Ağrısını Tetikleyici ve Kötüleştiren Faktörler. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 3:9-13.
- Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: a Review. *Annals of Botany* 91:179-94, 2003.
- Valko M, Leibfritz D, Moncola J, Cronin MTD, Mazura M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 39 (2007) 44–84.
- Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 Jul;4(7):517-29.
- Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* 2003; 4;426(6966): 517 – 524.
- Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci* 2001 Jun;2(6):387-96.
- Sun L, Yau HY, Wong WY, Li RA, Huang Y, Yao X. Role of TRPM2 in H₂O₂-induced cell apoptosis in endothelial cells. *PLoS One* 2012; 7(8): e43186.
- Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1772 (2007) 937–946.
- Nazıroğlu M, Dikici DM, Dursun Ş. Role of Oxidative Stress and Ca²⁺ Signaling on Molecular Pathways of Neuropathic Pain in Diabetes: Focus on TRP Channels, *Neurochem Res* (2012) 37:2065–2075.
- Yamamoto S, Wajima T, Hara Y, Nishida M, Mori M. Transient receptor potential channels in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1772 (2007) 958–967.
- Adcock JJ. TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pain reflexes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 22 (2009) 65–70.
- Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, Rossi E, Lupi C, Geppetti P. TRPA1 and other TRP channels in migraine. *J Headache Pain* 2013 Aug 13;14:71.
- Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, Imrek S, Ekerbiçer H. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res* 2008 Winter;126(1-3):92-7.
- Yılmaz G, Sürer H, İnan LE, Coşkun Ö, Yücel D. Increased nitrosative and oxidative stress in platelets of migraine patients. *Tohoku J. Exp. Med* 2007;211, 23-30.
- Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G, Acar A, Yucel Y, Calisir T et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *J Headache Pain* 2011 Apr;12(2):239-43.
- Mates JM, Perez-Gomez C, De Castro IN. Antioxidant Enzymes and Human Diseases, *Clinical Biochemistry Vol. 32, No. 8, 595–603, 1999.*
- Aydemir T, Öztürk R, Bozkaya LA, Tarhan L. Effects of Antioxidant Vitamins A, C, E and Trace Elements Cu, Se on CuZnSOD, GSH-Px, CAT and LPO Levels in Chicken Erythrocytes, *Cell Biochem. Funct* 2000; 18, 109-115.
- Reiter RJ, Tan D, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2001, Volume 34, Issue 2, pp 237-256.
- Alp R, Selek Ş, Alp Şİ, Taşkın A, Koçyiğit A. Oxidative and antioxidative balance in patients of migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:877-882.
- Yılmaz N, Aydın O, Yegin A, Tiltak A, Eren E, Aykal G. Impaired oxidative balance and association of blood glucose, insulin and HOMA-IR index in migraine. *Biochemia Medica* 2011;21(2):145–51.
- Yılmaz N, Aydın O, Yegin A, Tiltak A, Eren E. Increased levels of total oxidant status and decreased activity of arylesterase in migraineurs, *Clinical Biochemistry* 44 (2011) 832–837.
- Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G, Acar A, Yucel Y, Calisir T et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine, *J Headache Pain* (2011) 12:239–243.
- Erol I, Alehan F, Aldemir D, Oğus E. Increased vulnerability to oxidative stress in pediatric migraine patients, *Pediatr Neurol* 2010;43:21-24.
- Chayasirisobhon S. Use of a pine bark extract and antioxidant vitamin combination product as therapy for migraine in patients refractory to pharmacologic medication, *Headache* 2006;46:788–793.
- Balzer M, Lintschinger B, Groschner K. Evidence for a role of Trp proteins in the oxidative stress-induced membrane conductances of porcine aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1999 May;42(2):543-9.
- Takahashi N, Mori Y. TRP Channels as Sensors and Signal Integrators of Redox Status Changes. *Front Pharmacol* 2011 Oct 13;2:58.
- Fonfria E, Murdock PR, Cusdin FS, Benham CD, Kelsell RE, McNulty S. Tissue distribution profiles of the human TRPM cation channel family. *J Recept Signal Transduct Res* 2006;26(3):159-78.
- Huang D, Li S, Dhaka A, Story GM, Cao YQ. Expression of the transient receptor potential channels TRPV1, TRPA1

- and TRPM8 in mouse trigeminal primary afferent neurons innervating the dura. *Mol Pain* 2012 Sep 12;8:66.
32. Sawada Y, Hosokawa H, Matsumura K, Kobayashi S. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by hydrogen peroxide. *Eur J Neurosci* 2008 Mar;27(5):1131-42.
 33. Andersson DA, Gentry C, Moss S, Bevan S. Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress. *J Neurosci* 2008 Mar 5;28(10):2485-94.
 34. Bessac BF, Sivula M, von Hehn CA, Escalera J, Cohn L, Jordt SE. TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons. *J Clin Invest* 2008 May;118(5):1899-910.
 35. Takahashi N, Mizuno Y, Kozai D, Yamamoto S, Kiyonaka S, Shibata T et al. Molecular characterization of TRPA1 channel activation by cysteine-reactive inflammatory mediators. *Channels* 2008; 2:287 - 298.
 36. Miyamoto T, Dubin AE, Petrus MJ, Patapoutian A. TRPV1 and TRPA1 mediate peripheral nitric oxide-induced nociception in mice. *PLoS One* 2009 Oct 29;4(10): e7596.
 37. Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno E, Nishida M, Yoshida T et al. LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol Cell* 2002 Jan;9(1):163-73.
 38. Wehage E, Eisfeld J, Heiner I, Jüngling E, Zitt C, Lückhoff A. Activation of the cation channel long transient receptor potential channel 2 (LTRPC2) by hydrogen peroxide. A splice variant reveals a mode of activation independent of ADP-ribose, *J Biol Chem* 2002 Jun 28;277(26):23150-6.
 39. Kolisek M, Beck A, Fleig A, Penner R. Cyclic ADP-ribose and hydrogen peroxide synergize with ADP-ribose in the activation of TRPM2 channels. *Mol Cell* 2005 Apr 1;18(1):61-9.
 40. Kühn FJ, Heiner I, Lückhoff A. TRPM2: a calcium influx pathway regulated by oxidative stress and the novel second messenger ADP-ribose, *Pflugers Arch* 2005 Oct;451(1):212-9.
 41. Nazıroğlu M, Lückhoff A. A calcium influx pathway regulated separately by oxidative stress and ADP-Ribose in TRPM2 channels: single channel events. *Neurochem Res* 2008 Jul;33(7):1256-62.
 42. Nazıroğlu M. Molecular role of catalase on oxidative stress-induced Ca²⁺ signaling and TRP cation channel activation in nervous system, *J Recept Signal Transduct Res* 2012 Jun;32(3):134-41.
 43. Nazıroğlu M, Özgül C, Küçükayaz M, Çiğ B, Hebeisen S, Bal R. Selenium modulates oxidative stress-induced TRPM2 cation channel currents in transfected Chinese hamster ovary cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013 Feb;112(2):96-102.
 44. Celik O, Nazıroğlu M. Melatonin modulates apoptosis and TRPM2 channels in transfected cells activated by oxidative stress. *Physiol Behav* 2012 Oct 10;107(3):458-65.
 45. Özgül C, Nazıroğlu M. TRPM2 channel protective properties of N-acetylcysteine on cytosolic glutathione depletion dependent oxidative stress and Ca²⁺ influx in rat dorsal root ganglion. *Physiol Behav* 2012 May 15;106(2):122-8.
 46. Nazıroğlu M, Özgül C. Vitamin E modulates oxidative stress and protein kinase C activator (PMA)-induced TRPM2 channel gate in dorsal root ganglion of rats. *J Bioenerg Biomembr* 2013 Dec;45(6):541-9.
 47. Yoshida T, Inoue R, Morii T, Takahashi N, Yamamoto S, Hara Y, et al. Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation. *Nat Chem Biol* 2006 Nov;2(11):596-607.
 48. Evans MS, Cheng X, Jeffry JA, Disney KE, Premkumar LS. Sumatriptan inhibits TRPV1 channels in trigeminal neurons. *Headache* 2012 May;52(5):773-84.
 49. Dux M, Sántha P, Jancsó G. The role of chemosensitive afferent nerves and TRP ion channels in the pathomechanism of headaches. *Pflugers Arch* 2012 Sep;464(3):239-48.
 50. Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *Br J Pharmacol* 2014 May;171(10):2552-67.
 51. Mandrioli J, Del Rio D, Zini A, Nichelli P, Merelli E, Beltrami D et al. Total antioxidant capacity of cerebrospinal fluid is decreased in patients with motor neuron disease. *Neurosci Lett* 2006 Jul 3;401(3):203-8.